

**VERLAUF CHRONISCH REZIDIVIERENDER
HARNWEGINFEKTIONEN NACH GELUNGENEN
KORREKTUREN VON ANOMALIEN DES
HARNTRAKTS IM KINDESALTER**

Elisabeth Ettrich

1976

Aus der Kinderklinik der
Universität München
im Dr. v. Hauner'schen Kinderspital

Direktor: Prof. Dr. med. K. Betke

VERLAUF CHRONISCH REZIDIVIERENDER HARNWEGINFEKTIONEN NACH
GELUNGENEN KORREKTUREN VON ANOMALIEN DES HARNTRAKTS IM
KINDESALTER.

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Elisabeth Ettrich
aus
Unterpfaffenhofen (Kr. Fürstenfeldbruck)

1976

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. W. Marget

Mitberichterstatter: Prof. Dr. K. Betke

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 6. Juli 1976



INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
ABKÜRZUNGEN	1
A. EINLEITUNG	2
B. PATIENTEN UND METHODEN	5
C. ERGEBNISSE	12
D. DISKUSSION	20
E. ZUSAMMENFASSUNG	27
F. LITERATUR	28

ABKÜRZUNGEN

VUR	Vesikoureteraler Reflux
USt.	Ureterabgangsstenose
eins.	einseitig
bds.	beidseits
ING	Isotopennephrogramm
IVP	Intravenöses Pyelogramm
MCU	Miktionszysturethrogramm

A. A. EINLEITUNG

Die Frage nach der Ursache chronisch rezidivierender Harnwegsinfektionen konnte bisher trotz zahlreicher experimenteller und klinischer Studien nicht hinreichend beantwortet werden.

Neben Stoffwechselkrankheiten und Immundefekten wird in den letzten Jahren eine Autoimmunreaktion als möglicher pathogenetischer Faktor diskutiert (MONTGOMERIE et al., 1969; MARGET et al., 1975). Auch in experimentellen Arbeiten wird auf die Rolle der Autoimmunreaktion hingewiesen (MILLER et al., 1970). Bei der Beobachtung immunologischer Vorgänge erhielt der antigen wirksame Bestandteil gramnegativer Erreger, Lipoid-A, Bedeutung (LÜDERITZ et al., 1973), der nach Fixierung am Nierenparenchym im Tierversuch zur Bildung spezifischer Antikörper führt (WESTENFELDER und GALANOS, 1974). Es konnte gezeigt werden, daß bei Kindern mit chronisch rezidivierenden Harnwegsinfektionen der Lipoid-A-Antikörpertiter erhöht ist und eine pathogenetische Bedeutung dieses Antigens wahrscheinlich ist (SIMON et al., 1974).

Als weiterer prädisponierender Faktor für das Entstehen chronisch rezidivierender Harnwegsinfektionen wurde ein behinderter Harnabstrom, also eine Harnwegsobstruktion angegeben. Im Kindesalter findet man Fehlbildungen des Urogenitaltrakts, die obstruierend auf die oberen Harnwege wirken. Zu nennen sind hier Urethralklappen sowie

Ureterstenosen. Der bei einer häufig vorkommenden Ostiumfehlanlage auftretende vesikoureterale Reflux wird unterschiedlich beurteilt. Er wird im angloamerikanischen Schrifttum nicht als obstruktiv bezeichnet, während er in der deutschen Fachliteratur den obstruktiven Harnwegsanomalien zugeordnet wird und als nicht eigentlich obstruktiv wohl eine Sonderstellung einnimmt.

Das häufig kombinierte Auftreten von chronisch rezidivierenden Harnwegsinfektionen mit Harnwegsanomalien im Kindesalter läßt vermuten, daß diese Fehlbildungen bei der Pathogenese der Infektionen eine Rolle spielen. Es ist jedoch unbekannt, welcher Mechanismus dabei wirksam ist. Die begünstigte Vermehrung der Bakterien bei gestörtem Harnabstrom sowie eine Verminderung der normalen Abwehrmechanismen bei erhöhtem Druck in den ableitenden Harnwegen wird von einigen Autoren verantwortlich gemacht (JAMES, 1972). Andere wiederum betrachten die durch eine Obstruktion verminderte renale Blutzirkulation als bedeutsam (HEPTINSTALL, 1966; KAYE, 1972) und entkräften die These der begünstigten Keimvermehrung durch tierexperimentelle Untersuchungsergebnisse (KAYE, 1972).

Außerdem ist unbekannt, ob die Harnwegsanomalie der wesentliche Faktor für das Entstehen chronisch rezidivierender Harnwegsinfektionen ist. Wenn dies zuträfe, könnte man erwarten, daß die Harnwegsinfektionen nach Beseitigung der Anomalie nicht mehr auftreten. In vielen Fällen können diese Fehlbildungen operativ korrigiert werden, und es

liegen verschiedene Studien über den postoperativen Verlauf der Infektionen vor. Die Autoren berichten übereinstimmend, daß trotz Beseitigung der den Harnabstrom behindernden Fehlbildung weiterhin Harnwegsinfektionsrezidive bei den Patienten auftreten. WILLIAMS und ECKSTEIN (1965) fanden nach erfolgreicher Antirefluxplastik Rezidive bei 14 % der von ihnen operierten Kinder, GOVAN und PALMER (1969) bei 58 %.

Um diesen Sachverhalt zu klären, muß untersucht werden, weshalb weiterhin Harnwegsinfektionsrezidive auftreten und worin sich die Fälle ohne postoperative Infektion von den Patienten mit Rezidiven unterscheiden. In dieser Studie werden Kinder untersucht, die sich wegen chronisch rezidivierender Harnwegsinfektionen mit einer Fehlbildung des Harntrakts in der Universitätskinderklinik München in Behandlung befanden.

Zur bereits angemarkten unterschiedlichen Definition der Harnwegsobstruktion folgendes: In der vorliegenden Studie werden die pathologischen Harnwegsverhältnisse als Harnwegsfehlbildungen bzw. -anomalien bezeichnet, unabhängig davon ob, wie im Fall der Ureterabgangsstenose, eine Obstruktion vorliegt oder, wie im Fall des vesikoureteralen Refluxes, die Zuordnung zur Harnwegsobstruktion verschieden gehandhabt wird.

B. PATIENTEN UND METHODEN

In dieser Studie werden Kinder mit chronisch rezidivierenden Harnwegsinfektionen untersucht, bei denen durch radiologische Untersuchungen sowie durch Cystoskopie eine der folgenden Diagnosen gestellt worden war:

A. Ostiumfehlanlage mit vesikoureteralem Reflux in einen oder beide Ureteren,

B. Ureterabgangsstenose, ein- oder beidseitig.

Bei diesen Kindern wurde in der Kinderchirurgischen Klinik der Universität München in den Jahren 1972 und 1973 eine entsprechende Operation zur Korrektur der pathologischen Harnwegsverhältnisse durchgeführt, und zwar bei Diagnose A:

Reimplantation eines oder beider Ureteren nach

POLITANO-LEADBETTER (1958),

bei Diagnose B:

Pyeloplastik nach ANDERSON-HYNES (ROB and SMITH, 1970). +)

Nach der Operation wurden die Kinder unterschiedlich lange (0 bis 30 Monate) in einer Sondersprechstunde der Chirurgischen Ambulanz nachbetreut und standen unter einer verschieden lang durchgeführten Chemoprophylaxe. Von insgesamt 100 erfaßten Kindern kamen 41 Kinder nur kurze Zeit (0 bis 4 Monate) zu postoperativen Kontrolluntersuchungen in die Klinik. 4 Kinder, bei denen eine

+) Herr Prof. Dr. Devens ermöglichte durch die freundliche Überlassung seiner Unterlagen die Durchführung dieser Studie.

Nephrektomie durchgeführt werden mußte, sowie 5 Kinder, die mehrfach urologisch voroperiert waren, werden nicht in diese Studie aufgenommen.

30 Kinder standen länger als 4 Monate unter postoperativer Beobachtung durch die Klinik. 20 Kinder wurden erneut einbestellt, um die Beobachtungszeit entsprechend zu verlängern, so daß insgesamt 50 Kinder in diese Studie aufgenommen werden. Eine Einteilung dieser Kinder nach Diagnose und Operation enthält Tabelle 1.

Tab. 1 50 Kinder. Einteilung nach Diagnose, durchgeführter Operation und Geschlecht.

Diagnose	n	♀	♂	Operation	
				eins.	bds.
VUR	39	35	4	32	7
Reimpl.					
eins.	21	21	-	21	-
bds.	18	14	4	11	7
UAST.	11	5	6	11	-
Pyelopl.					
eins.	9	5	4	9	-
bds.	2	-	2	2	-

Vesikoureteraler Reflux (VUR), Reimplantation (Reimpl.), Ureterabgangsstenose (UAST.), Pyeloplastik (Pyelopl.), einseitig (eins.), beidseits (bds.), weiblich (♀), männlich (♂).

Das Operationsalter lag zwischen 4 Monaten und 15 Jahren. Der Zeitraum zwischen dem Auftreten der ersten Harnwegsinfektion und der Operation wurde mit 1 Monat bis 8 Jahre angegeben. Bei 13 Kindern ist keine entsprechende Angabe über diesen Zeitraum bekannt.

Zur Beurteilung des Operationserfolges, d.h. der Beseitigung des Refluxes bzw. der Ureterabgangsstenose, werden folgende Untersuchungsergebnisse herangezogen:

Intravenöses Pyelogramm (IVP),
Miktionszysturethrogramm (MCU),
Isotopennephrogramm (ING).

Diese Untersuchungen wurden in der Röntgenabteilung der Universitätskinderklinik durchgeführt. Insgesamt werden folgende postoperativ durchgeführte Untersuchungen in dieser Studie ausgewertet:

Intravenöses Pyelogramm	n = 35
Miktionszysturethrogramm	n = 23
Isotopennephrogramm	n = 108.

Es wurden bei jedem Kind unterschiedlich viele postoperative radiologische Untersuchungen durchgeführt. Zur Beurteilung des Operationserfolgs werden jeweils die neuesten Untersuchungsergebnisse jedes Kindes herangezogen. Diese Untersuchungen wurden in einem Mindestabstand von 6 Monaten nach der Operation durchgeführt (bei wenigen Kindern der Gruppe A etwas früher). Tabelle 2 enthält die Kriterien für die Einteilung der Kinder nach dem Operationserfolg.

Tab. 2 Beurteilung des Operationserfolges nach den Ergebnissen radiologischer Untersuchungen.

A. Zustand nach Reimplantation

A I Guter Operationserfolg:

MCU: kein vesikoureteraler Reflux

und/oder

IVP: keine Abflußbehinderung, keine Dilatation des oberen Harntrakts

und/oder

ING: keine Exkretionsverzögerung.

A II Fraglicher oder ungenügender Operationserfolg:

MCU: vesikoureteraler Relux

und/oder

IVP: Abflußbehinderung, Dilatation des oberen Harntrakts

und/oder

ING: Exkretionsverzögerung.

A III Operationserfolg nicht zu beurteilen:

keine entsprechenden postoperativen Ergebnisse.

B. Zustand nach Pyeloplastik

B I Guter Operationserfolg:

IVP: keine oder nur geringe Dilatation des Nierenbeckens, Ureterabgang unauffällig

und/oder

ING: keine oder nur geringe Verzögerung der Exkretion.

B II Fraglicher oder ungenügender Operationserfolg:

IVP: Nierenbecken dilatiert und/oder Ureterabgang pathologisch

und/oder

ING: Exkretion verzögert.

In den Gruppen A II und B II (Fraglicher oder ungenügender Operationserfolg) werden auch die Kinder zusammengefaßt, die vor der Operation beidseits einen pathologischen Befund im Sinne eines beidseitigen vesikoureteralen Refluxes (Gruppe A) oder einer beidseitigen Ureterabgangstenose (Gruppe B) boten, bei denen jedoch nur auf einer Seite die korrigierende Operation durchgeführt wurde. Unabhängig vom Erfolg dieser Operation besteht bei diesen Kindern nach wie vor eine, meist nur geringgradige, Harnwegsanomalie auf der nicht operierten Seite.

Von den in Krankenblättern und Ambulanzunterlagen verzeichneten Befunden und anamnestischen Angaben werden, soweit sie bei den prä- bzw. postoperativen Untersuchungen erhoben wurden, die in Tabelle 3 aufgeführten Punkte für diese Studie aufgezeichnet.

Der postoperative Verlauf wurde besonders hinsichtlich der Anzahl der Harnwegsinfektionsrezidive, definiert durch eine Keimzahl $> 10^5$ Keime/ml Mittelstrahlurin, beobachtet. Die bakteriologischen Befunde wurden bei jeder Vorstellung der Kinder regelmäßig ermittelt, während die mikroskopischen Urinuntersuchungen nicht regelmäßig durchgeführt wurden und die Ausführlichkeit der anamnestischen Angaben vom Untersucher abhing und entsprechend variierte. Insgesamt wurden die Ergebnisse von 530 bakteriologischen Urinuntersuchungen in dieser Studie gesammelt und ausgewertet.

Tab. 3 Anamnestische Angaben und Befunde, die in dieser Studie aufgezeichnet werden.

Anamnese:

Allgemeinzustand	Appetit Übelkeit Erbrechen Kopfschmerzen Müdigkeit
Auf Harnwegsinfektion hinweisende Symptome	Fieber Schmerzen beim Wasserlassen in den Flanken im Bauch Häufiges Wasserlassen wie oft pro Tag Urin dunkel trüb übelriechend Einnässen tags nachts Wundsein Ausfluß
Auswärts erhobene Befunde	Mikroskopischer Urinbefund Bakteriologischer Urinbefund
Medikamente	Welche Medikamente wurden eingenommen? Wie lange? Evtl. Nebenwirkungen
Sonstige Erkrankungen seit der letzten Vorstellung	

Befunde:

Klinische	Gesichtsfarbe Körpergewicht, -größe Zustand der OP-Narbe
Labor	Mikroskopischer Urinbefund Bakteriologischer Urinbefund Keimzahl/ml Mittelstrahlurin Keimdifferenzierung Resistenzbestimmung
Radiologie	Isotopennephrogramm (ING) Miktionszystourethrogramm (MCU) Intravenöses Pyelogramm (IVP).

Von 21 Kindern, die während der Dauer dieser Untersuchung zu einer postoperativen Kontrolluntersuchung in der Klinik vorgestellt wurden, wurde durch Venenpunktion Vollblut gewonnen (je 2 ml) und aus dem Serum nach der Methode von GALANOS et al. (1971; passiver Hämolyse-Test) im bakteriologischen Labor der Universitäts-Kinderklinik der Lipoid-A-Antikörpertiter bestimmt.

Die statistische Auswertung erfolgt mittels χ^2 -Test bzw. dem Exakten Test nach FISHER für Vierfeldertafeln (FISHER, 1934). Es handelt sich dabei um geeignete Tests zum Vergleich zweier Häufigkeiten bzw. zur Prüfung auf Unabhängigkeit zweier binärer Merkmale.

C. ERGEBNISSE

50 Kinder, die unter ausreichend langer postoperativer Kontrolle durch die Klinik standen, werden nach dem Operationserfolg eingeteilt (Kriterien s. Tabelle 2), Tabelle 4.

Tab. 4 Einteilung der Kinder (n = 50) nach dem Operationserfolg.

Gruppe	Guter Erfolg	Fraglicher oder ungenügender Erfolg	Erfolg nicht beurteilbar
	I	II	III
Gruppe A			
(n = 39)	27	9	3
Gruppe B			
(n = 11)	5	6	-

Kinder mit vesikoureteralem Reflux und Reimplantation (Gruppe A),
Kinder mit Ureterabgangsstenose und Pyeloplastik (Gruppe B).

Es wird ermittelt, wieviele Kinder jeder Gruppe nach der Operation, auch nach Absetzen der Chemoprophylaxe, ohne Infektionsrezidiv bleiben. Ein positiver Urinbefund im ersten Monat nach der Operation bei nachfolgender Rezidivfreiheit wird dabei nicht als Harnwegsinfektionsrezidiv gewertet. Diese Ergebnisse enthält Tabelle 5. Sie zeigt, daß bei erfolgreich operierten Kindern (I) in der Gruppe A 12 von 27 (= 45 %) und in der Gruppe B 4 von 5 (= 80 %) postoperativ rezidivfrei blieben.

Tab. 5 Anzahl der Kinder ohne postoperative Harnweg-
infektionsrezidive in Zuordnung zur Operation
und zum Operationserfolg.

	Guter Erfolg	Fraglicher oder ungenügender Erfolg	Erfolg nicht beurteilbar
	I	II	III
Gruppe A	12 von 27	1 von 9	3 von 3
Gruppe B	4 von 5	3 von 6	-

Kinder nach Reimplantation (Gruppe A),
Kinder nach Pyeloplastik (Gruppe B).

Die statistische Auswertung soll prüfen, ob der gute
Operationserfolg (I) ein signifikant häufigeres Aus-
bleiben von Rezidiven bringt im Vergleich zum fraglichen
bzw. ungenügenden Erfolg (II). Bei Anwendung des Exakten
Tests nach FISHER ergibt sich weder zwischen den Gruppen
A I und A II noch zwischen B I und B II ein signifikan-
ter Unterschied bei Prüfung des Merkmals Rezidivfreiheit
ja - nein.

Darüberhinaus werden die vorhandenen Ergebnisse darauf-
hin geprüft, ob das Ausbleiben bzw. Wiederauftreten von
Harnwegsinfektionen eine Abhängigkeit zeigt von

- dem Operationsalter,
- der Dauer des Bestehens von Harnwegsinfektionen vor
der Operation,
- der Dauer der ununterbrochenen postoperativen Chemo-
prophylaxe.

Unter diesen Gesichtspunkten werden die Kinder, die trotz erfolgreicher Korrektur der Fehlbildung (Guter Operationserfolg, I) weiterhin Infektionsrezidive hatten, den Kindern der gleichen Gruppe gegenübergestellt, die postoperativ rezidivfrei waren. Die Gruppe B (Zustand nach Pyeloplastik) wird dabei nicht berücksichtigt, da die geringe Fallzahl eine weitere detaillierte Aufteilung nicht sinnvoll erscheinen läßt. Tabelle 6 zeigt das Ergebnis der Gegenüberstellung. Das Auftreten bzw. Ausbleiben von postoperativen Infektionsrezidiven nach erfolgreicher Beseitigung des vesikoureteralen Refluxes ist weder vom Operationsalter, von der Dauer der ununterbrochenen postoperativen Chemoprophylaxe noch von der Dauer der präoperativen Harnwegsinfektionsanamnese abhängig.

Von 530 registrierten bakteriologischen Urin-Untersuchungen sind 119 positiv, d.h. die Keimzahl ist $> 10^5$ Keime/ml Mittelstrahlurin. Es wird untersucht, welche Erreger diese signifikanten Bakteriurien verursachten. Tabelle 7 zeigt dieses Ergebnis für die Gruppen A I, A II, B I und B II.

Mit dem Exakten Test nach FISHER wird geprüft, ob einzelne Erreger signifikant häufiger in der Gruppe A I oder in Gruppe A II auftreten. Ein signifikant häufigeres Auftreten wird nur für den Erreger E. Coli in der Gruppe A I gegenüber der Gruppe A II gefunden.

Tab. 6 Kinder nach erfolgreicher Beseitigung des vesikoureteralen Refluxes (Gruppe A I, n = 27).

Einteilung nach dem Auftreten (mit Rezidiv) bzw. dem Ausbleiben (ohne Rezidiv) postoperativer Harnwegsinfektionen in Beziehung zum Operationsalter, zur präoperativen Infektionsanamnese sowie zur Dauer der ununterbrochenen postoperativen Chemoprophylaxe.

	mit Rezidiv	ohne Rezidiv
<u>Operationsalter</u> (Jahre)		
min. Alter	0,3	1,5
max. Alter	10,3	12,3
durchschnittl. Alter	6,6	7,3
<u>Präoperative Harnwegsinfektionsanamnese</u> (Jahre)		
min. Dauer	0,5	0,3
max. Dauer	5	10
durchschnittl. Dauer	2,7	3,0
<u>Postoperative Chemo-</u> <u>prophylaxe</u> (Monate)		
min. Dauer	1	0
max. Dauer	14	21
durchschnittl. Dauer	8	7

Tab. 7 Bakteriologische Urin-Befunde mit einer Keimzahl
> 10⁵/ml Mittelstrahlurin (n = 119). Einteilung
der Erreger in Zuordnung zur Operation und dem
Operationserfolg.

	Gruppe A		Gruppe B	
	I	II	I	II
Escherichia Coli	32	8	2	11
Proteus-Grp.	9	8	-	4
Klebsiella	6	9	-	1
Pseudomonas aeruginosa	3	1	-	2
Streptokokken Grp. D (Enterok.)	7	9	1	-
Staphylokokkus albus	3	1	-	-
Andere	2	-	-	-
Gesamt	62	36	3	18

Kinder nach Reimplantation (Gruppe A),
Kinder nach Pyeloplastik (Gruppe B),
Guter Operationserfolg (A I, B I),
Fraglicher oder ungenügender Operationserfolg (A II, B II).

Die in den Gruppen A I und A II gefundene Erregerverteilung wird in Tabelle 8 den bakteriologischen Urinbefunden gegenübergestellt, die in der Universitätskinderklinik München (DASCHNER, 1974) bei Kindern aus einem vergleichbaren Kollektiv mit chronisch rezidivierenden Harnwegsinfektionen jedoch ohne Harnwegsfehlbildung gefunden wurden.

Tab. 8 Verteilung der Erreger signifikanter Bakterien bei Kindern der Gruppe A I und A II in Gegenüberstellung zu den Erregern bei Kindern mit chronisch rezidivierenden Harnwegsinfektionen ohne Harnwegsfehlbildung.

	A I	ohne Fehlbildg.	A II
Escherichia Coli	32 = 52 %	285 = 61 %	8 = 22 %
Proteus-Grp.	9 = 14 %	41 = 9 %	8 = 22 %
Klebsiella	6 = 10 %	21 = 5 %	9 = 25 %
Pseudomonas aeruginosa	3 = 5 %	31 = 6 %	1 = 3 %
Streptokokken Grp. D (Enterok.)	7 = 11 %	57 = 12 %	9 = 25 %
Staphylokokkus albus	3 = 5 %	20 = 4 %	1 = 3 %
Andere	2 = 3 %	16 = 3 %	-
Gesamt	62 = 100 %	471 = 100 %	36 = 100 %

Kinder nach Reimplantation, guter Operationserfolg (A I), fraglicher oder ungenügender Operationserfolg (A II), Kinder ohne Harnwegsfehlbildung (ohne Fehlbildg.) nach DASCHNER (1974).

Das Erregerspektrum von Kindern der Gruppe A I ist dem von Kindern ohne Harnwegsfehlbildung ähnlich. Die statistische Auswertung bestätigt, daß die Erregerverteilung in der Gruppe A I und der Gruppe ohne Fehlbildung gleich ist, während die Verteilung in der Gruppe A II von diesen verschieden ist.

Die Bestimmung des Lipoid-A-Antikörpertiters von 21 Kindern nach GALANOS et al. (1971) ergibt bei allen Kindern Werte von $\leq 1 : 16$. Die einzelnen Titer-Werte werden in den Tabellen 9 bis 11 zusammengefaßt.

Tab. 9 Lipoid-A-Antikörpertiter von 21 Kindern.

	1 : 1	1 : 4	1 : 8	1 : 16
n = 21	3	5	5	8

Tab. 10 Lipoid-A-Antikörpertiter von 21 Kindern mit Zuordnung zur Operation sowie zum Operationserfolg.

		1 : 1	1 : 4	1 : 8	1 : 16
A	n = 15	3	3	4	5
A I	n = 10	2	2	3	3
A II	n = 5	1	1	1	2
B	n = 6	-	2	1	3
B I	n = 4	-	1	1	2
B II	n = 2	-	1	-	1

Kinder nach Reimplantation (A),
Kinder nach Pyeloplastik (B),
Guter Operationserfolg (A I, B I),
Fraglicher oder ungenügender Operationserfolg (A II, B II).

Tab. 11 Lipoid-A-Antikörpertiter von 21 Kindern mit
Zuordnung zum Operationserfolg sowie zum Aus-
bleiben (ohne Rezidiv) bzw. Wiederauftreten (mit
Rezidiv) von Harnwegsinfektionen nach Operation.

		1 : 1	1 : 4	1 : 8	1 : 16
A I + B I	n = 14	2	3	4	5
ohne Rezidiv	n = 9	-	2	3	4
mit Rezidiv	n = 5	2	1	1	1
A II + B II	n = 7	1	2	1	3
ohne Rezidiv	n = 1	-	1	-	-
mit Rezidiv	n = 6	1	1	1	3

Kinder nach Reimplantation (A),
Kinder nach Pyeloplastik (B),
Guter Operationserfolg (AI, B I),
Fraglicher oder ungenügender Operationserfolg (A II, B II).

Die Lipoid-A-Antikörpertiter gelten nach SIMON et al.
(1974) im Kindesalter bis 1:16 als normal (siehe auch
S. 23). Es liegt hier auch innerhalb dieses Normalbereiches
keine auffällige Häufung hochnormaler Titerwerte bei
Kindern mit postoperativen Infektionsrezidiven vor.

D. DISKUSSION

Die in dieser Studie untersuchten Kinder waren durch häufige Harnwegsinfektionen auffällig geworden. Nachdem jeweils eine strukturelle Anomalie des Harntrakts festgestellt worden war, und wie erwähnt, eine Behinderung des Harnabstroms als prädisponierender Faktor für die Entstehung rezidivierender Harnwegsinfektionen betrachtet wird, wurde bei diesen Kindern eine operative Beseitigung der Fehlbildung angestrebt. Die postoperative Beobachtung unter und nach Chemoprophylaxe ergab, daß nach erfolgreicher Antireflux- bzw. Pyeloplastik nicht signifikant mehr Kinder rezidivfrei bleiben als bei Weiterbestehen der Fehlbildung wegen mangelhaften Operationserfolges bzw. nur einseitiger Operation bei beidseitiger Fehlbildung.

Wenn eine Behinderung des Harnabstroms als wichtiger Faktor für das Entstehen rezidivierender Harnwegsinfektionen betrachtet wird, ist dieses Ergebnis erstaunlich und muß näher untersucht werden. Im folgenden werden bevorzugt die Ergebnisse aus der Gruppe A (Vesikoureteraler Reflux, Reimplantation) betrachtet, da die Fallzahl in der Gruppe B relativ gering ist und zusätzliche Schwierigkeiten in der Beurteilung des Operationserfolges (Pyeloplastik wegen Ureterabgangsstenose) bestehen (relativ langsame Rückbildung der Nierenbeckendilatation trotz unauffälligen pelvioureteralen Übergangs).

Besonders interessant erscheinen die Fälle, bei denen trotz guten Operationserfolgs weiterhin Harnwegsinfektionen bestehen. Von 27 Kindern der Gruppe A I (Zustand nach Reimplantation, guter Operationserfolg) hatten 15 Kinder (= 55 %) während der postoperativen Beobachtung Infektionsrezidive.

Es wäre denkbar, daß die Nieren dieser Kinder durch lange bestehende Harnwegsinfektionen eine ernste Schädigung im Sinne von Narben oder einer Schrumpfung erfahren haben, so daß sie über eine intrarenale Obstruktion für weitere Rezidive anfällig waren. Die Untersuchung ergab nur bei 3 der oben genannten 15 Kinder im Intravenösen Pyelogramm einen Verdacht auf bzw. die Diagnose Schrumpfniere; allerdings stand nur von 7 dieser Kinder ein postoperatives Pyelogramm zur Verfügung. Insbesondere ist kein Vergleich mit Kindern möglich, die rezidivfrei blieben, da in diesen Fällen kein postoperatives Pyelogramm durchgeführt wurde.

Es wäre auch möglich, daß bei den Kindern mit postoperativen Rezidiven nach erfolgreicher Beseitigung der Harnwegsanomalie diese gar keine pathogenetische Bedeutung hatte, daß es sich also um primär chronische Harnwegsinfektionen gehandelt hat, die nur zufällig mit einer Harnwegsanomalie vergesellschaftet waren. Für diese Überlegung spricht das gefundene Erregerspektrum in den postoperativen Befunden. Die Erreger der Harnwegsinfektionen von Kindern mit mangelhaft korrigierter Fehlbildung weichen

stark von der Verteilung ab, die DASCHNER (1974) bei einem vergleichbaren Patientenkollektiv ohne Fehlbildung des Harntrakts fand. Die Erregerverteilung bei Kindern nach erfolgreicher Beseitigung der Anomalie ist diesem Spektrum gleich. Aus den vorhandenen Unterlagen sind nur wenige präoperative bakteriologische Befunde zu entnehmen, so daß nicht geklärt werden kann, ob das Erregermuster bei den Kindern der Gruppe A I auch vor der Operation der Vergleichsgruppe von DASCHNER entsprach (Hinweis auf ähnliche Pathogenese) oder ob durch die Beseitigung der Fehlbildung ein Wechsel des Erregerspektrums entstanden ist. Das postoperative Erregerspektrum nach gutem Operationserfolg (A I) ist leichter chemotherapeutisch anzugehen als das bei ungenügendem Operationserfolg gefundene, so daß allein der Erregerwechsel für die Kinder eine bessere Prognose verspricht, wenn erfolgreich operiert wird.

Als möglicher pathogenetischer Faktor für chronisch rezidivierende Harnwegsinfektionen wird in letzter Zeit ein Immunkomplex in der Niere aus spezifischen Antikörpern gegen Lipoid-A bezeichnet. In der Studie von SIMON et al. (1974) wurde bei Kindern mit chronisch rezidivierenden Harnwegsinfektionen ohne Harnwegsanomalie signifikant häufiger positive Lipoid-A-Antikörpertiter gefunden als bei Kontrollgruppen ohne Harnwegsinfektionen. Wenn also der Verdacht besteht, daß bei verschiedenen Kindern der vorliegenden Studie eine primär chronische Harnwegsinfektion vorliegt, würde man bei diesen auch positive Lipoid-A-

Antikörpertiter erwarten. Die Tabellen 9 bis 11 zeigen jedoch, daß bei allen diesbezüglich untersuchten Kindern dieser Studie Titer von maximal 1 : 16 gefunden wurden, was als Normbereich im Kindesalter gilt (SIMON et al., 1974). Dieses Ergebnis macht eine pathogenetische Bedeutung des Lipoid-A und damit eine ähnliche Pathogenese wie bei primär chronischen Harnwegsinfektionen unwahrscheinlich. Zur Erhärtung dieser Überlegung wären präoperative Titerbestimmungen nützlich.

Auf der Suche nach eventuell prädisponierenden Faktoren für das Auftreten von postoperativen Rezidiven, und damit für das Entstehen von rezidivierenden Harnwegsinfektionen allgemein, wurden die vorhandenen Ergebnisse auf folgende Punkte hin untersucht: Hat das Operationsalter einen Einfluß auf den postoperativen Infektionsverlauf? In Tabelle 6 konnte gezeigt werden, daß in der Gruppe A I (Reimplantation, guter Operationserfolg) bei den Kindern mit postoperativen Rezidiven kein wesentlicher Unterschied im durchschnittlichen Operationsalter besteht gegenüber der Vergleichsgruppe ohne Rezidiv. Da in der Pathogenese chronisch rezidivierender Harnwegsinfektionen immunologische Vorgänge wahrscheinlich eine Rolle spielen, wäre die Bevorzugung einer bestimmten Altersgruppe vielleicht ein wertvoller Hinweis gewesen.

Da bei länger bestehenden Harnwegsinfektionen eine Nierenschädigung eher erwartet wird als bei kurzer Infektionsanamnese und damit eine Ausheilung der Infektion schwie-

riger scheint, wurde geprüft, ob das Auftreten bzw. Ausbleiben von postoperativen Rezidiven von der präoperativen Anamnese abhängt. Der Durchschnittswert unterscheidet sich jedoch zwischen der Gruppe mit und der ohne postoperative Rezidive nicht wesentlich. Die Angaben zur präoperativen Harnwegsinfektionsanamnese sind jedoch in den vorhandenen Unterlagen unvollständig (bei einigen Kindern fehlen sie), teils unwahrscheinlich (sehr kurze Zeitangaben beziehen sich wahrscheinlich auf die momentane Symptomatik und nicht auf die gesamte Dauer). Diese Ungenauigkeiten dürften sich allerdings in beiden Vergleichsgruppen in ähnlichem Umfang niederschlagen. Da außerdem nur weniger als die Hälfte aller signifikanten Bakteriurien bei Kindern mit Symptomen einer Harnwegsinfektion einhergehen (DASCHNER, 1974), sind die Angaben zur Dauer der Harnwegsinfektionsanamnese ohnehin nur bedingt brauchbar.

Nach der Operation wurde bei allen Kindern eine Chemoprophylaxe angeschlossen, die keinem einheitlichen Schema folgte und verschieden lang durchgeführt wurde. Auch in diesem Punkt (durchschnittliche Dauer der unmittelbar postoperativen Chemoprophylaxe) unterscheiden sich die Gruppen mit und ohne postoperative Harnwegsinfektionsrezidive nicht. Bei den Kindern mit Rezidiv wurde bei Bedarf (Resistenzbestimmung) vom Langzeittherapeutikum auf ein spezifisch wirksames Antibiotikum umgesetzt, so daß der Behandlungsablauf bei den Kindern sehr unterschiedlich war und dadurch kaum vergleichbar ist.

Insgesamt ist die Interpretation der hier gefundenen Ergebnisse schwierig. Besonders die Tatsache, daß die Kinder nach der Operation nicht nach einem einheitlichen Zeitplan zu den Nachuntersuchungen erschienen, macht Vergleiche schwierig. Die zwischen den unregelmäßigen Untersuchungsterminen auswärts erhobenen Befunde waren nicht immer bekannt und die anamnестischen Angaben der Eltern, besonders bei großen Untersuchungsintervallen, naturgemäß von unterschiedlicher Ausführlichkeit.

Spontane Wiedervorstellung der Kinder war meist durch das Wiederauftreten von Harnwegsinfektionssymptomen bedingt. Da in diese Studie nur die Kinder aufgenommen werden konnten, deren postoperativer Verlauf über längere Zeit zu verfolgen war, sind die Kinder mit Rezidiven dadurch möglicherweise überrepräsentiert. Andererseits ist bei großen Untersuchungsintervallen und bei Symptommfreiheit in diesem Zeitraum nicht gewährleistet, daß tatsächlich kein Infektionsrezidiv stattgefunden hat. Wie bereits erwähnt, werden bei mehr als der Hälfte aller signifikanter Bakteriurien im Kindesalter keine entsprechenden Symptome gefunden.

Dieser Sachverhalt erschwert auch den Vergleich mit den Ergebnissen anderer Autoren über den Verlauf nach operativer Beseitigung einer Harnwegsfehlbildung. So beurteilen beispielsweise GOVAN und PALMER (1969) den postoperativen Verlauf nach Antirefluxplastik nach klinischen Kriterien.

WILLIAMS und ECKSTEIN (1965) definieren in einer ähnlichen Arbeit eine Harnwegsinfektion als Pyurie. Auch diese Betrachtungsweise erscheint fragwürdig, da gezeigt werden konnte, daß rezidivierende Harnwegsinfektionen im Kindesalter nur zu 47 % mit einer signifikanten Leukozyturie (> 50 Leukozyten/ml Urin) einhergehen (DASCHNER, 1974).

Die hier diskutierten Ergebnisse lassen keine ausreichende Beurteilung der Bedeutung von Harnwegsanomalien für das Entstehen chronisch rezidivierender Harnwegsinfektionen zu. In jedem Fall sollte man aber von der Vorstellung abgehen, daß die erfolgreiche Beseitigung der Anomalie für den Zustand der Nieren eine restitutio ad integrum bedeutet. Das leichter anzugehende Erregerspektrum, falls es sich um einen Wandel des Spektrums handelt, ist jedoch neben der möglichen Ausheilung im Einzelfall eine Operationsindikation.

Es konnte aber gezeigt werden, daß der postoperative Verlauf der Harnwegsinfektion von einigen, zum Teil nicht faßbaren, Einflüssen abhängt, so daß eine über lange Zeit in regelmäßigen Abständen durchgeführte postoperative Beobachtung auch bei Symptombefreiheit der Kinder notwendig ist.

E. ZUSAMMENFASSUNG

Um die Bedeutung von Harnwegsfehlbildungen für das Entstehen von chronisch rezidivierenden Harnwegsinfektionen im Kindesalter zu klären, wurden 50 Kinder mit chronisch rezidivierenden Harnwegsinfektionen und Harnwegsfehlbildung nach einer entsprechenden Operation zur Korrektur der Fehlbildung beobachtet. Es handelt sich um 39 Kinder mit Ostiumfehlanlage und vesikoureteralem Reflux sowie um 11 Kinder mit Ureterabgangsstenose.

Nach erfolgreicher Operation (Gruppe I) waren nicht signifikant mehr Kinder ohne Infektionsrezidiv als nach ungenügendem Operationserfolg (Gruppe II). Das Wiederauftreten von Rezidiven in Gruppe I war nicht abhängig vom Operationsalter, von der Dauer der präoperativen Harnwegsinfektionsanamnese sowie von der Dauer der postoperativen Chemoprophylaxe.

Ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen I und II besteht im Erregerspektrum, wobei das der Gruppe I dem bei primär chronischen rezidivierenden Harnwegsinfektionen im Kindesalter gleicht.

Der von 21 Kindern bestimmte Lipoid-A-Antikörpertiter liegt in allen Fällen im Normbereich.

F. LITERATUR

- DASCHNER, F.: Klinische und experimentelle Untersuchungen zu Erregerwechsel und Erregerpersistenz bei der chronischen Harnwegsinfektion im Kindesalter. Habilitationsschrift, München (1974).
- GALANOS, C., O. LÜDERITZ, O. WESTPHAL: Preparation and properties of antisera against the lipid-A component of bacterial lipopolysaccharides. Eur. J. Biochem. 24, (1971) 116.
- GOVAN, D.E. and J.M. PALMER: Urinary tract infection in children. The influence of successful antireflux operations in morbidity from infection. Pediatrics 44, 677-684 (1969).
- HEPTINSTALL, R.H.: Pyelonephritis. In: Pathology of the Kidney. Little, Brown and Company, Boston (1966) 407-408.
- JAMES, J.A.: Factors predisposing to infection. In: Renal Disease in Childhood. The C.V. Mosby Company, St. Louis (1972) 134.
- KAYE, D.: Urinary tract infection and its management. The C.V. Mosby Company, St. Louis (1972) 16.
- LÜDERITZ, O., C. GALANOS, V. LEHMANN, M. NURMINEN, E. RIETSCHER, G. ROSENFELDER, M. SIMON, O. WESTPHAL: LipA: Chemical Structure and Biological Activity. J. Infect. Dis 128, (1973) 17-26.
- MARGET, W., M. WESTENFELDER and C. GALANOS: Immuno-response to Gram-Negative Bacteria in Infants: An Aspect of Pathogenesis of Urinary Tract Infections. In: Gram-Negative

Bacterial Infections and Mode of Endotoxin Actions.

Ed. by Bernhard Urbaschek, Renate Urbaschek and Erwin Neter. Springer Verlag Wien (1975).

MILLER T.E., J.W. SMITH, J.W. LEHMANN and J.P. SANFORD:
Autoimmunity in Chronic Experimental Pyelonephritis.
J. Infect. Dis. 122, (1970) 191-195.

MONTGOMERIE, J.Z., G.M. KALMANSON and L.B. GUZE: Pyelo-
nephritis: An Attempt to Demonstrate Renal Auto-
immunity. N.Z. med. J. 70, (1969) 244-246.

POLITANO, V.A., W.F. LEADBETTER: Operative technique for
correction of vesico-ureteral reflux. J. Urol. 79,
(1958), 932.

ROB, C. and R. SMITH: Operative surgery. Genito-urinary
system. Butterworths & Co. Ltd., London (1970) 43.

SIMON, G., B. REINDKE und W. MARGET: Lipoid-A-Antikörper-
titer bei Pyelonephritis und anderen Infektionen mit
gramnegativen Bakterien. Infection 2, (1974) 178-184.

WESTENFELDER, M. and C. GALANOS: Experimental Lipid-A-
Induced Nephritis in the Dog. A Possible Role of
Lipid A in the Pathogenesis of Abacterial Chronic Pyelo-
nephritis. Infection 2, (1974) 174-177.

WILLIAMS, D.I. and H.B. ECKSTEIN: Surgical treatment of
reflux in children. Brit. J. Urol. 37, (1965) 13-24.

Nachtrag:

FISHER, R.A.: Statistical Methods for Research Workers
 (§ 21.02). Edinburgh 1934, 5. Auflage.

Herrn Prof. Dr. W. Marget danke ich für die Überlassung des Themas und für die Beratung und verständnisvolle Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit, sowie für die Übernahme des Referats.

Auch seinen Mitarbeitern in der Abteilung für antimikrobielle Therapie danke ich für ihre Hilfe.

Bei Herrn Prof. Dr. K. Devens von der Kinderchirurgischen Klinik der Universität München bedanke ich mich dafür, daß er mir freundlicherweise die erforderlichen Unterlagen seiner Klinik zur Verfügung stellte und mir die Einbestellung der Kinder in seine Sprechstunde ermöglichte.

Für die Durchführung der statistischen Tests nach FISHER danke ich Frau J. Siegerstetter vom Institut für Medizinische Datenverarbeitung in München.

Lebenslauf

Name: Elisabeth Ettrich

geb.: 22. August 1947

Geburtsort: Puchheim (Kr. Fürstenfeldbruck)

Vater: Paul Ettrich

Mutter: Anna Ettrich, geb. Kammerer (verst.)

Beruf des Vaters: Ingenieur

Schulbildung: Volksschule Unterpfaffenhofen 1953-1959
Mittelschule d. Engl. Fräulein
München-Pasing 1959-1963
Mittlere Reife 1963

Berufstätigkeit: Ausbildung zur Elektrogehilfin
d. Hauses Siemens 1963-1964
Tätigkeit als Elektrogehilfin 1964-1967

2. Bildungsweg: München-Kolleg (Institut zur
Erlangung d. Hochschulreife) 1968-1970
Reifeprüfung 1970

Studium: Humanmedizin an der
Universität München 1970-1976
Abschluß d. Staatsexamens 23. Juni 1976

